

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1941

THÈSE

N° 317

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

**VUONG BA MAU**

Né le 8 août 1911, à Phu-Nhuan, Longxuyen (Cochinchine)

---

de l'Emploi de la Vitamine D2  
à dose massive et unique  
dans le Traitement du Rachitisme  
particulièrement au point de vue  
**Orthopédique**

---

Travail de la Consultation d'Orthopédie  
de M. le Docteur R. DUCROQUET

---

*Président : M. MATHIEU, Professeur*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS  
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

---

1941







FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

**VUONG BA MAU**

Né le 8 août 1911, à Phu-Nhuan, Longxugen (Cochinchine)

---

de l'Emploi de la Vitamine D2  
à dose massive et unique  
dans le Traitement du Rachitisme  
particulièrement au point de vue  
Orthopédique

Travail de la Consultation d'Orthopédie  
de M. le Docteur R. DUCROQUET

---

*Président : M. MATHIEU, Professeur*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

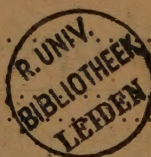
---

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                        |                            |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Anatomie .....                                                         | ROUVIERE.                  |
| Physiologie .....                                                      | Léon BINET.                |
| Physique médicale .....                                                | STROHL.                    |
| Chimie médicale .....                                                  | POLONOVSKI.                |
| Bactériologie .....                                                    | Robert DEBRE.              |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                     | BRUMPT.                    |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                            | BAUDOUIN.                  |
| Pathologie médicale .....                                              | PASTEUR-VALLERY-<br>RADOT. |
| Pathologie chirurgicale .....                                          | MONDOR.                    |
| Anatomie pathologique .....                                            | HUGUENIN.                  |
| Histologie .....                                                       | CHAMPY.                    |
| Pharmacologie et matière médicale .....                                | TIFFENEAU.                 |
| Thérapeutique .....                                                    | AUBERTIN.                  |
| Hygiène et médecine préventive .....                                   | TANON.                     |
| Médecine légale .....                                                  | PIEDELIEVRE.               |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                       | LEVY-VALENSI.              |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                             | Henri BENARD.              |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                         | CHIRAY.                    |
| Clinique médicale .....                                                | ABRAMI.                    |
|                                                                        | FIESSINGER.                |
|                                                                        | LOEPER.                    |
|                                                                        | RATHERY.                   |
|                                                                        | LEREBoullet.               |
|                                                                        | NOBECOURT.                 |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....                       | LAIGNEL-LAVASTINE.         |
| Clinique des maladies des enfants .....                                | GOUGEROT.                  |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de<br>l'encéphale ..... | GUILLAIN.                  |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ....                   | LEMIERRE.                  |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                         | MONDOR.                    |
| Clinique des maladies infectieuses .....                               | GOSSET.                    |
| Clinique chirurgicale .....                                            | GREGOIRE.                  |
|                                                                        | LENORMANT.                 |
|                                                                        | VELTER.                    |
| Clinique ophtalmologique .....                                         | CHEVASSU.                  |
| Clinique urologique .....                                              | COUVELAIRE.                |
|                                                                        | JEANNIN.                   |
| Clinique d'accouchements .....                                         | LEVY-SOLAL.                |
|                                                                        | MOCQUOT.                   |
| Clinique gynécologique .....                                           | OMBREDANNE.                |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                    | HARVIER.                   |
| Clinique thérapeutique médicale .....                                  | LEMAITRE.                  |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                                | Pierre DUVAL.              |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                              | M. VILLARET.               |
| Clinique propédeutique .....                                           | TROISIER.                  |
| Clinique de la tuberculose .....                                       | MATHIEU.                   |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ....                    | LAUBRY.                    |
| Clinique de cardiologie .....                                          | Clovis VINCENT.            |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                                      | N...                       |
| Assistance médico-sociale .....                                        | HAZARD.                    |
|                                                                        | MULON.                     |
| Professeurs sans chaire .....                                          | OLIVIER.                   |
|                                                                        | SANNIE.                    |
|                                                                        | VERNE.                     |



## II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MELINE ..... Pathologie chirurgicale.  
 ARIETY ..... Pathologie médicale.  
 ERNARD Etienne. Pathologie médicale.  
 ESANÇON (Justin). Hydrologie.  
 ONNET ..... Bactériologie.  
 OULANGER .. Chimie.  
 OULIN ..... Pathologie médicale.  
 ROUET ..... Pathologie médicale.  
 ULLIARD .... Histologie.  
 ACHERA ..... Pathologie médicale.  
 ORDIER ..... Anatomie.  
 OSTE ..... Pathologie médicale.  
 DUVELAIRE (Roger). Urologie.  
 ELARUE ..... Anatomie pathologique.  
 ELAY ..... Pathologie médicale.  
 EGREZ (H.) .. Physique.  
 ESAILLE ..... Médecine légale.  
 GONNET .... Obstétrique.  
 GNON ..... Physique.  
 EVRE ..... Pathologie chirurgicale.  
 UNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-  
                                           cale.  
 ALLIARD .... Parasitologie.  
 ARCIN ..... Pathologie médicale.  
 GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-  
                                           thologique.  
 AYET ..... Physiologie.  
 GENNES .. Pathologie médicale.

MM.

GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
 HALPHEN .... Oto-rhino-laryngologie.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LACOMME ..... Obstétrique.  
 LANTUEJOUL. Obstétrique.  
 LAVIER ..... Parasitologie.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LENEGRE ..... Pathologie médicale.  
 M<sup>me</sup> J. LEVY... Pharmacologie.  
 MARCHAL ..... Pathologie médicale.  
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET ... Pathologie médicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 PATEL ..... Pathologie chirurgicale.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-  
                                           gicale.  
 RENARD ..... Ophtalmologie.  
 RICHET ..... Physiologie.  
 SENEQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 SICARD ..... Pathologie chirurgicale.  
 SOULIE ..... Pathologie médicale.  
 SUREAU ..... Obstétrique.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.



## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 SOUET ..... Pharmacologie.  
 AILLEY-BERT. Physiologie.  
 ENIOT ..... Obstétrique.  
 ITZ-BOYER, Pathologie chirurgicale.

MM.

Pathologie chirurgicale  
 LE LORIER ... Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS  
DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

| MM.            |                          | MM.           |                          |
|----------------|--------------------------|---------------|--------------------------|
| ALAJOUANINE .. | } Clinique médicale.     | BASSET .....  | } Clinique chirurgicale. |
| BRULE .....    |                          | BROCO .....   |                          |
| CATHALA .....  |                          | CADENAT ..... |                          |
| CHABROL .....  |                          | GATELLIER ... |                          |
| CHEVALLIER ..  |                          | de GAUDART    |                          |
| DONZELOT ....  |                          | d'ALLAINES..  |                          |
| DUVOIR .....   |                          | LEVEUF .....  |                          |
| GASTINEL ..... |                          | MOULONGUET..  |                          |
| LAROCHE (G.).. |                          | MOURE .....   |                          |
| LIAN .....     |                          | QUENU .....   |                          |
| MOREAU .....   |                          | FEY .....     |                          |
| SEZARY .....   |                          |               |                          |
| MM.            |                          |               |                          |
| ECALLE .....   | } Clinique obstétricale. |               |                          |
| METZGER .....  |                          |               |                          |
| PORTES .....   |                          |               |                          |
| VIGNES .....   |                          |               |                          |

V. — CHARGES DE COURS

| MM.                        |                      |
|----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé .... | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD .....        | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....                | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLE .....           | Puériculture.        |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FIANCEE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Professeur MATHIEU

Membre de l'Institut  
Professeur de Clinique Chirurgicale d'Orthopédie  
de l'adulte à la Faculté de Médecine de Paris  
Chirurgien de l'Hôpital Cochin  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur  
d'accepter la présidence de cette thèse,  
en hommage très respectueux de notre  
grande admiration.*

A Monsieur le Docteur ROBERT DUCROQUET

Chirurgien assistant (Orthopédie)  
à l'Hospice des Enfants-Assistés

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a accueilli dans son service, inspiré notre thèse, mis gracieusement à notre disposition les résultats de ses travaux et nous a constamment guidé dans notre tâche.*

*Faible témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand attachement.*

A Madame le Docteur GOHIER-DESPLAS

*Qui nous a prodigué ses précieux  
conseils et nous a beaucoup aidé dans  
notre travail, avec l'expression de no-  
tre vive gratitude,*

A Madame et Monsieur le Docteur CLEMENT MAROT  
et leur famille

*Qui ont été pour nous une seconde  
famille, qu'ils trouvent ici l'assurance  
de notre profonde affection.*

A MES MAITRES

de l'Ecole de Médecine de Hanoï  
et de la Faculté de Médecine de Paris

A MES AMIS

## INTRODUCTION

Pendant notre séjour dans le service de notre Maître, le Docteur DUCROQUET, à l'Hospice des Enfants-Assistés, nous avons examiné et traité de nombreux enfants atteints de déformations osseuses de nature rachitique.

Les résultats obtenus avec une dose forte et unique de vitamine D<sup>2</sup> nous ont tellement impressionnés que nous avons eu l'idée de consacrer notre thèse à cette nouvelle forme de thérapeutique.

Nous remercions profondément Monsieur le Docteur DUCROQUET d'avoir bien voulu nous guider au cours des recherches qui ont précédé la mise au point de notre travail, nous lui sommes également reconnaissants d'avoir mis à notre disposition les observations que nous rapportons, ainsi que les clichés illustrant celles-ci.

Parmi beaucoup d'autres, nous avons choisi huit cas, dont l'évolution a pu être précisée et qui nous ont paru particulièrement typiques et démonstratifs.

Après les avoir présentés, nous ferons quelques commentaires qui précéderont nos conclusions.

Une vue d'ensemble sur le rachitisme en général et son traitement actuel nous a paru nécessaire comme entrée en matière.

Cette partie de notre travail est divisée en quatre courts chapitres; le premier est consacré à la symptomatologie, le second expose les données expérimentales et la découverte de la vitamine D, et le troisième essaie de tirer des conclusions au point de vue de la pathogénie de la maladie chez l'enfant, le quatrième, enfin, expose les acquisitions les plus récentes en ce qui concerne le traitement.

Nous nous sommes largement inspirés, pour élaborer cette étude, de l'œuvre du Professeur MARFAN et, notamment, de ses dernières publications dans le journal *Le Nourrisson*.

Malheureusement, l'article que cet auteur se propose de consacrer à la vitaminothérapie n'a pas encore paru au moment où nous achevons notre travail. Nos conclusions seront, nous voulons du moins l'espérer, approuvées par le Maître de la Pédiatrie française qui a fini sa carrière hospitalière et professorale, dans ce même hôpital où nous avons puisé de si utiles enseignements. Nous lui adressons l'assurance de notre respectueuse admiration.

Nous ne voulons pas clore cette introduction sans exprimer à M. le Professeur MATHIEU, qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir présider notre thèse, nos sentiments de très respectueuse gratitude.

## Symptomatologie du rachitisme

Observé d'abord en Angleterre, le rachitisme fut décrit par GLISSON en 1650; il l'appela « Rachitis », en raison de la fréquence des déviations vertébrales.

C'est une maladie très fréquente, et MARFAN estime qu'à Paris, dans les consultations hospitalières, chez les enfants de 3 mois à 3 ans, amenés pour une affection quelconque, près de la moitié en sont atteints (40 %). C'est dire qu'une médication active comme celle que nous employons a, pour ainsi dire, un intérêt national.

Le rachitisme se rencontre surtout au cours des deux premières années; il diminue dans les années suivantes et devient rare dans la seconde enfance et l'adolescence.

C'est une affection chronique caractérisée par du gonflement, du ramollissement et des déformations des os. Ces altérations siègent exclusivement, ou sont très prédominantes, dans les zones d'accroissement du squelette: extrémité des diaphyses des os longs, épiphyses de ces os, noyaux d'ossification des os courts, pourtour des centres d'ossification des os plats; elles sont en général multiples et symétriques.

L'os rachitique présente une très grande fragilité, d'où sa fracture spontanée facile; il est mou, d'où sa déformation et ses renflements aux extrémités.

L'examen histologique montre un élargissement anormal de la zone d'accroissement cartilagineuse; les cellules cartilagineuses elles-mêmes ne sont plus disposées régulièrement; l'ostéogénèse est désordonnée; la zone d'ossification comprend des tissus qui sont mêlés en chaos et très vascularisés. Les processus d'ossification, de calcification ne se réalisent pas.

Les signes radiologiques sont extrêmement importants, car ils sont très précoces; ils permettent secondairement de vérifier les effets du traitement. Ils confirment ce qu'a montré l'anatomie pathologique. Les disques conjugués sont nettement épaissis; la ligne d'ossification, normalement rectiligne et régulière, est incurvée en cupule, déformée, frangée; ces franges traduisent l'ossification incomplète et anormale du tissu spongioïde. Dans le processus de guérison, le tissu spongioïde s'imprègne de calcaire, s'opacifie de plus en plus. L'opacification, partant du côté diaphysaire, gagne sur le disque conjugal, et bientôt il ne reste plus qu'un à deux millimètres d'espace clair irréductible, correspondant au disque normal.

Les altérations osseuses débutent presque toujours dans les premiers mois de la vie, et habituellement le rachitisme termine son évolution avant 3 ans.

Fait très intéressant, l'affection ne peut se réaliser que sur un os en période de croissance; si, à cause d'un état de dénutrition ou d'un trouble endocrinien, le développement des os s'arrête complètement, l'évolution de la maladie est aussi suspendue.

Lorsque le processus débute d'une façon très précoce, comme, par exemple, dans les cas où la syphilis est en

cause, les os du crâne sont intéressés, d'où cranio-tabès, front olympien, etc.

Citons enfin pour mémoire les signes cliniques bien connus : chapelet des articulations chondro-costales, tuméfaction des épiphyses notamment au niveau de l'articulation fémoro-tibio-rotulienne, incurvation des os longs comme le fémur, le tibia, etc.

Aux signes osseux sur lesquels nous venons d'insister se joignent des signes musculaires qui intéressent aussi l'orthopédiste; il y a une grande hypotonie qui est la principale cause du retard de la marche; elle réalise aussi le gros ventre flasque si caractéristique.

Enfin, le syndrome se complète par une hyperplasie des tissus lymphatiques avec polyadénie, l'hypertrophie des amygdales, et un état anémique du type toxi-infectieux.

MARFAN a proposé de désigner ce syndrome si complexe sous le nom d'ostéo-lymphatisme; on attire ainsi l'attention sur le fait que l'affection n'est pas uniquement osseuse.

Cette nouvelle dénomination choisie par le pédiatre français aurait l'avantage de faire oublier aux familles le caractère défavorable et péjoratif attaché au mot rachitisme.

## **Données expérimentales et découverte de la vitamine D<sup>2</sup>**

En 1919, MELLANBY a obtenu chez le jeune chien, au moyen d'un régime alimentaire approprié, des lésions se rapprochant de celles qui caractérisent le rachitisme spontané.

Ainsi que l'a démontré HESS, ces lésions expérimentales n'étaient pas dues au manque, dans le régime, de la vitamine liposoluble de croissance (facteur A).

HESS, MAC COLLUM, PAPPENHEIMER, SHERMAN, SHIPLEY, PARK, etc., établissent ensuite qu'au moyen d'un régime contenant de la vitamine A, mais renfermant trop de calcium et pas assez de phosphore, ou, au contraire, trop de phosphore et pas assez de calcium, on pouvait obtenir des troubles de l'ossification, ayant des analogies avec ceux que l'on observe dans le rachitisme spontané. Ils ont pu produire assez facilement, chez le rat, du rachitisme expérimental, d'origine purement alimentaire, et ils ont montré que le déséquilibre minéral est causé essentiellement par une valeur défectueuse dans le régime du rapport Calcium/Phosphore, qui, normalement, est voisin de 1,5.

Mais ce déséquilibre minéral d'origine alimentaire n'est pas suffisant pour créer les déformations osseuses.

Pour qu'il y parvienne, il faut la conjugaison de deux autres facteurs : d'une part, les animaux doivent être en pleine croissance; d'autre part, ils doivent vivre dans l'obscurité. Ces conditions distinguent le rachitisme expérimental des autres avitaminoses A, B, C, par exemple, où la seule privation de la vitamine suffit à déterminer les accidents spécifiques.

L'importance du rôle de la lumière conduisit les auteurs américains, et particulièrement HESS, à essayer, à la suite de l'expérimentateur allemand HULDSCHINSKY, les effets des rayons ultra-violets. Les heureux résultats obtenus devaient permettre de conclure que le trouble métabolique minéral objectivé par l'hypophosphatémie, et cause directe des lésions osseuses, était dû uniquement à une carence solaire.

Les succès de l'actinologie engagèrent les chercheurs vers l'étude de son mécanisme d'action. On fit respirer aux animaux en expérience, de l'air irradié, on irradia leur eau de boisson, leur litière, sans obtenir aucune modification favorable de leur état.

Par contre, HESS, STEENBOOK et BLACK, irradiant le régime rachitigène du rat, le transformèrent en un régime non rachitigène. On étudia alors systématiquement tous les aliments, et on put les diviser en deux groupes : ceux qui sont activables et ceux qui ne le sont pas. Au premier, appartiennent les huiles, telles que celles extraites du coton, du lin, du maïs, de l'olive, de la noix de coco, et les graisses provenant du lait frais et du beurre, de la peau de l'homme, etc.; par contre, les acides gras, le glycérol, la lécithine, les glucides et les protides, sont inactivables.

Poursuivant leurs recherches, STEENBOOK et DANIELS,

puis HESS et ses collaborateurs, montrèrent que le développement de propriétés antirachitiques sous l'influence des rayons ultra-violetes était intimement lié à la présence d'un élément insaponifiable, dans la substance irradiée. Le cholestérol représentant un des éléments les plus importants de l'insaponifiable, c'est sur lui que furent centrés les essais.

En 1925, HESS et ses collaborateurs, puis ROSENHEIM et WEBSTER, plus tard SIMONET et FABRE, parvinrent à activer par irradiation le cholestérol et les phytostérols.

La voie de l'isolement de la vitamine D était ouverte, et cependant il restait encore deux étapes à franchir. En 1926, on se rendait compte que la fraction activable du cholestérol était une impureté de ce corps. C'est à ROSENHEIM et à WEBSTER qu'est due la découverte de l'activité vitaminique D de l'ergostérol irradié. Ces mêmes auteurs ont également à leur actif la découverte de l'activité vitaminique A, du  $\beta$ -carotène.

Il fallut encore quatre années d'efforts pour franchir une nouvelle étape. En décembre 1931, BOURDILLON et WINDAUS, travaillant isolément, décrivirent au même moment la vitamine D cristallisée, qu'ils appelèrent vitamine D<sup>2</sup> ou calciférol.

Cette substance cristallisée en aiguilles fondant à 117° et dont le pouvoir rotatoire est de  $\alpha_D = + 102^\circ 5$  dans l'alcool. C'est un isomère de l'ergostérol, de formule C<sup>28</sup>H<sup>44</sup>O, alcool non saturé capable de donner des esters avec les acides et des dérivés déshydratés par fixation du H<sup>2</sup>.

L'isolement de la vitamine D<sup>2</sup> et l'établissement de sa

constitution représentent une des plus belles conquêtes de la Chimie Organique contemporaine.

Des études extrêmement poussées avaient permis d'établir que, lors de l'irradiation de la provitamine (ergostérol), on obtenait des produits hypo-irradiés; puis la vitamine D (calciférol), résultat de l'irradiation convenable; ensuite des produits hyper-irradiés. A l'exclusion du calciférol, tous les corps constituant le complexe (lumistérol, tachystérol, toxistérol, suprastérol I, suprastérol II) sont inactifs et plus ou moins toxiques.

Seule la vitamine D<sup>2</sup> est douée d'un pouvoir antirachitique utilisable en thérapeutique; elle est en outre dénuée de toxicité.

Le pouvoir antirachitique des préparations peut s'exprimer en unités internationales (U. I.). Cette unité est représentée par l'activité de 1 mg. d'une solution dans l'huile d'olive renfermant 0,025  $\gamma$  du calciférol cristallisé. Trois dixièmes d'unité par jour guérissent le jeune rat rachitique en 10 à 12 jours.

L'irradiation de produits d'origine animale conduisit à la vitamine D<sup>3</sup>, qui est extrêmement proche de D<sup>2</sup>, elle-même d'origine végétale. Pour traiter le rachitisme, nous avons utilisé exclusivement cette dernière.

Les vitamines D<sup>2</sup> et D<sup>3</sup> naissent spontanément, *in vivo*, sous l'action des radiations de courtes longueurs d'ondes, fournies par la lumière solaire; celles-ci transforment les stérols végétaux et animaux. Ainsi s'explique tout naturellement l'influence si bienfaisante du soleil et des rayons ultra-violets dans la cure du rachitisme. On attribuera à cette même action des radiations courtes, l'accumulation de vitamine dans le foie des animaux marins, nourris par le phlancton, qui est fortement

irradié à la surface de la mer, ainsi que l'activité antirachitique du lait des vaches se nourrissant de foin séché au soleil.

Notons, pour être complet, que WINDAUS et BAK ont pu déceler la présence, dans la peau du porc, du 7-déhydrocholestérol. Et, en effet, la peau irradiée détient un pouvoir antirachitique.

## **Essai sur la pathogénie du rachitisme humain**

L'exposé du rachitisme expérimental nous a conduit à la genèse de la découverte et de l'isolement de la vitamine D<sup>2</sup>.

Revenant au point de départ, on se souvient que le rachitisme expérimental a comme base un déséquilibre alimentaire se traduisant par l'hypophosphatémie. Ce déséquilibre a été nettement démontré par les auteurs américains et ils y attachent une très grande importance.

En est-il de même chez l'enfant? MARFAN ne l'admet pas. Il est maintenant établi que le rachitisme infantile n'est dû, ni à une carence de phosphore, ni à un régime dans lequel le rapport Ca/P est trop élevé. Cette thèse trouve un argument de poids dans le fait que le rapport Ca/P est à peu près le même pour le lait de femme (1.20) et pour le lait de vache (1.32). On observe cependant que le rachitisme est beaucoup plus fréquent chez les nourrissons élevés au biberon que chez ceux bénéficiant du lait maternel.

D'autre part, cette diminution du phosphore inorganique du sang qui, selon les auteurs américains, serait

la cause immédiate et directe des altérations osseuses, ne se retrouve pas de façon constante en pathologie humaine. On sait également que l'hypophosphatémie n'est nullement en rapport avec la sévérité de la maladie. Bien plus, BENTÉGEAT rapporte, dans sa thèse (Bordeaux, 1940), l'observation de deux cas de rachitisme grave accompagnés d'hyperphosphatémie assez considérable. Enfin, dans le sang de l'enfant rachitique, il n'est pas rare de trouver normal le rapport Ca/P.

Ce qui domine la clinique humaine, c'est le fait, que le rachitisme est toujours précédé ou accompagné de troubles infectieux ou toxiques de nature variée, à évolution lente. Nous allons trouver cette signature toxico-infectieuse dans tout le syndrome qui nous occupe.

L'enfant présente des altérations de la moelle osseuse à peu près constantes que l'on ne retrouve pas dans la maladie expérimentale.

Les recherches histologiques de MARFAN, BEAUDOIN, FEUILLÉ, DEBRAY ont bien montré que la lésion de l'os ne consiste pas uniquement en une calcification insuffisante ou une décalcification, mais qu'elle est essentiellement de nature irritative.

On doit admettre que l'infection, comme l'intoxication, produit d'abord une réaction de la moelle osseuse, puis celle-ci « se modifie, s'épuise. Il vient un moment « où les cellules médullaires du jeune enfant sont incapables de se régénérer; elles disparaissent presque « complètement et sont remplacées par un tissu fibroïde « exubérant, provenant sans doute de la prolifération « de la trame réticulo-endothéliale de la moelle osseuse. « Le cartilage sérié et le cartilage hypertrophique continuent à proliférer d'une manière désordonnée et

« donnent naissance à un tissu cartilagineux anormal.  
« Les ostéoblastes participent à la souffrance des cel-  
« lules médullaires et cartilagineuses; ils deviennent in-  
« capables d'assurer la production de tissu osseux; ils  
« n'édifient plus que ce tissu peu ou pas minéralisé  
« qu'est le tissu ostéoïde (substance préosseuse). Ainsi  
« se forme le tissu spongioïde caractéristique du rachi-  
« tisme à la période d'état » (MARFAN).

L'intumescence des organes lymphoïdes et l'anémie sont facilement explicables, puisque ces manifestations pathologiques sont de règle dans les toxi-infections.

L'hypophosphatémie que l'on rencontre habituellement s'explique de la façon suivante : « Dans l'os rachi-  
« tique, la nutrition est troublée de telle sorte que sa  
« capacité de fixer les matériaux nécessaires à son édi-  
« fication est diminuée ou supprimée. Même si ces corps  
« sont en quantité suffisante dans l'alimentation, même  
« s'ils sont absorbés comme à l'état normal, l'os est de-  
« venu incapable de les utiliser. Il est permis de suppo-  
« ser qu'il y a dans l'organisme un mécanisme régula-  
« teur qui ne laisse dans le sang que les quantités de  
« phosphore et de calcium utilisables par les os et les  
« tissus : le reste s'élimine par les urines et les matières  
« fécales, où en effet, à certaines périodes, on trouve  
« ces corps en excès. La diminution habituelle du phos-  
« phore et celle, moins fréquente, du calcium dans le  
« sang des rachitiques, apparaissent ainsi comme les  
« conséquences des troubles de la nutrition des os, et  
« non comme leur cause. » (MARFAN.)

Le rachitisme humain est l'aboutissement de toutes les infections et de toutes les intoxications. Peuvent être en cause : les affections chroniques des reins, les mala-

dies de la nutrition, et, en somme, toutes les agressions durables.

Un régime alimentaire mal dirigé peut à lui seul créer l'intoxication (influence diéto-toxique).

En pathologie humaine, la carence solaire n'est qu'un facteur favorisant. L'influence des saisons sur la fréquence du rachitisme n'est pas évidente, et tout ce qui a été invoqué sur la distribution géographique de la maladie, semble sujet à révision.

On invoquera donc, en premier lieu, pour expliquer la réalisation du syndrome rachitique, le passé pathologique de l'enfant. Il est constant que celui-ci jouera exclusivement pendant la période de croissance osseuse.

Un troisième facteur non moins important entre en ligne de compte. Les causes toxi-infectieuses ne réaliseront le syndrome rachitique que sur un organisme insuffisamment pourvu de vitamine D.

Selon la conception de MARFAN, que nous faisons nôtre, le vrai rôle de la vitamine D, son rôle primordial, consiste à protéger les cellules cartilagineuses, les cellules médullaires et les ostéoblastes du jeune enfant contre l'action des infections et des intoxications. Elle s'oppose à leur agression. Son action antirachitique est avant tout *ostéophylactique*.

Les expériences de laboratoire ont, il sied de le reconnaître, montré qu'habituellement l'administration de vitamine D fait d'abord remonter le taux du phosphore, puis celui du calcium.

On pourrait donc conclure que cette substance agit sur la teneur du sang en P et en Ca, et, surtout, sur le rapport entre ces deux éléments dans ce milieu.

Mais la vitamine D n'est pas seule à intervenir dans

les phénomènes de calcification et de décalcification. L'hormone parathyroïdienne ou parathyrone exerce une action du même ordre. On s'est donc demandé si la vitamine D n'agissait pas par l'intermédiaire des glandes parathyroïdes.

Bien que les faits intervenant en cette matière soient souvent contradictoires, on a cru pouvoir conclure que vitamine D et parathormone contribuent toutes deux au métabolisme normal du calcium.

Rappelons que le problème du métabolisme du Ca se rattache, en tout cas, plus étroitement à l'étude de la tétanie qu'à celle du rachitisme. D'ailleurs, nous savons que les deux syndromes coïncident souvent chez le petit enfant, et que la vitaminothérapie exerce une action bienfaisante dans la tétanie.

La constitution des lésions ne relève pas d'un défaut de l'action phosphatasique des os. Comme viennent de le confirmer ROCHE et SIMONOT, les enzymes non seulement persistent, mais sont augmentés dès la période où les lésions se constituent. Ce qui s'extériorise, par l'hyper-phosphatasémie courante et précoce chez les rachitiques.

Par contre, l'affinité du cartilage de conjugaison des os longs pour les ions phosphorique et calcium est fortement diminuée. Ces mêmes auteurs l'ont montré par des expériences originales faites *in vitro*, qu'ils exposent dans *Marseille Médical* du 15 avril 1941.

C'est bien au niveau des cellules fixatrices qu'agit la vitamine D, en leur donnant la possibilité de jouer leur rôle vis-à-vis du matériel phospho-calcique, d'origine alimentaire et humorale,

On doit se demander pourquoi un organisme rachitique est appauvri en vitamine D.

La source de cette vitamine est double. Une partie provient de l'alimentation, mais elle est faible. C'est ainsi que le lait en contient, mais peu; l'organisme en trouve aussi dans le jaune d'œuf et dans les plantes vertes.

Toutefois, le facteur alimentaire est trop peu important, pour qu'en cas de rachitisme, il puisse être mis en cause. La vitamine D provient de la synthèse qui s'opère dans les tissus; celle-ci exige, d'une part, l'insolation, et, d'autre part, la présence de stérols cutanés. On admet cependant que le rachitisme peut apparaître chez des enfants qui n'ont pas été soustraits à l'action de la lumière solaire; on sait qu'il est fréquent dans le midi de la France, en Algérie, en Italie, voire même en Proche-Orient (Grèce).

Pour expliquer cette anomalie, on a émis une hypothèse très séduisante : l'hypocholestérinémie, habituelle dans les maladies infectieuses ou toxiques, fait penser qu'il doit y avoir un appauvrissement de l'organisme infantile, en stérols, juste à un moment où celui-ci a le plus grand besoin de ces substances transformées par les radiations.

Comme l'apport par la nourriture ne peut guère compenser le déficit, seule la médication basée sur l'administration de la vitamine D est susceptible, soit de prévenir les lésions, soit de les guérir lorsqu'elles sont déjà constituées.

Cette considération a autant de prix pour l'hygiéniste que pour le thérapeute.

## TRAITEMENT

Le chapitre précédent nous a amené à la conclusion que les infections et les intoxications semblent ne pouvoir provoquer le rachitisme que si les cellules de la zone d'ossification ne sont pas protégées par ce principe spécial, le principe antirachitique ou vitamine D.

Le traitement comprendra donc deux temps :

1° Les médications dirigées contre les causes toxico-infectieuses;

2° La vitaminothérapie D.

Nous laissons de côté tout ce qui concerne le premier temps.

Nous n'oublierons pas que toutes les pratiques hygiénistes et aussi la crénothérapie restent d'excellents adjuvants, mais ils ne représentent pas la thérapeutique essentielle de l'affection; d'ailleurs, ils ne sont pas facilement applicables, et, à l'heure actuelle, peuvent se heurter à des obstacles insurmontables.

Nous n'envisagerons donc que le traitement par la vitamine D.

Cette thérapeutique n'est pas une nouveauté, et d'ailleurs elle a, en maintes circonstances, fait ses preuves.

Pendant plusieurs années, elle ne disposa que d'ergostérine irradiée, complexe auquel nous avons fait allusion brièvement.

Nous avons indiqué qu'il comportait certains dérivés des provitamines non dénués de toxicité. Par prudence, on administrait l'ergostérine irradiée à doses faibles et réfractées.

Puis vint l'ère de la vitamine D<sup>2</sup> chimiquement pure. Séparée de tous les éléments qui peuvent se former lors de l'irradiation de l'ergostérol, cette substance stable, toujours identique à elle-même, n'est pas toxique.

Autrement dit, pour elle, l'écart entre la dose thérapeutique et la dose nocive est très considérable. L'isolement du Calciférol a donc permis de rechercher si, envisageant la vitaminothérapie D, on ne pourrait pas substituer avec avantage, au mode d'emploi primitivement appliqué, une administration toute différente de celle dont on se contentait antérieurement. On a ainsi établi que l'ingestion d'une dose unique et susceptible naguère d'inspirer des craintes, non seulement ne provoque chez l'enfant aucun accident, mais remédie, dans un délai extrêmement court, aux troubles si graves soient-ils qui signent le rachitisme.

Avant de rapporter les observations où est mentionnée la posologie conforme aux nouvelles conceptions, nous croyons utile de résumer brièvement les circonstances qui ont si profondément modifié le traitement par la vitamine D.

C'est à la suite d'un événement fortuit, que HARNAPP devient le premier instigateur de ce que les auteurs

étrangers ont appelé la « Stosstherapie », par la vitamine D.

Appelé à soigner de nombreux rachitiques, HARNAPP appliquait les méthodes habituelles; un de ses petits malades, échappant à la surveillance de l'infirmière, avala d'un trait une quantité de solution huileuse qui correspondait à une dose totale de 15 mg. de vitamine D<sup>2</sup>.

Informés de l'incident, HARNAPP et ses collaborateurs redoutèrent l'apparition de grosses complications. Laisant l'enfant sans aucun traitement, ils eurent l'heureuse surprise de voir le syndrome dont il était atteint, évoluer vers la guérison en une quinzaine de jours. Pendant de longs mois, ils observèrent chez ce jeune sujet le taux du calcium et du phosphore sanguins et constatèrent qu'il demeurait normal, sans que se manifestât aucun signe d'intoxication.

C'est alors qu'ils se crurent autorisés à entreprendre en série des essais basés sur l'administration de la dose unique de calciférol; celle-ci variait, suivant les cas, entre 10 et 15 mg.

Les résultats furent concluants : l'activité de la méthode était démontrée ; celle-ci se révélait en même temps inoffensive.

BRAULCKE et VOLMER, CHRISTIANSEN, ROMINGER confirmèrent qu'en agissant comme l'avait fait HARNAPP, on obtenait, sans incidents, une guérison exceptionnellement rapide du rachitisme.

En France, DEVRAIGNE et SAUPHAR évoquèrent les premiers la méthode nouvellement adoptée à l'étranger et en firent l'éloge.

Plus récemment, le Professeur RIBADEAU-DUMAS et ses collaborateurs ont présenté à la Société Médicale des Hôpitaux un petit malade qui avait, sans aucun inconvénient, reçu 300 mg. de vitamine D<sup>2</sup> en un mois (soit au total 12.000.000 U. I.). Il s'agissait de traiter un rachitisme grave compliqué d'ostéomalacie chez un jeune sujet porteur de 23 fractures spontanées. Au cours de la discussion qui a suivi, le Professeur LEREBoullet et le Docteur LESNÉ ont exposé qu'ils étaient partisans des doses fortes de calciférol, parce qu'elles leur donnaient, tant à titre préventif qu'à titre curatif, des résultats que l'ancienne posologie ne permettait pas d'espérer.

Dans le Service d'Orthopédie de l'Hospice des Enfants Assistés, sous la direction de Monsieur le Docteur DUCROQUET et de Madame le Docteur GOHIER-DESPLAS, la nouvelle posologie fut adoptée dès 1939; les études, momentanément interrompues, ont été reprises en août 1940.

Nous croyons utile de discuter ici la valeur des termes que l'on a jugé opportun d'employer pour désigner la nouvelle méthode thérapeutique. On a parlé de dose « massive », on a parlé de dose « unique ». Certes, si on compare les 15 mg. de calciférol que nous administrons en une seule fois à un jeune sujet, et même à un nourrisson, aux doses qu'on avait coutume de prescrire dans le passé, l'écart peut paraître fort important. Naguère, une cure de 20 jours comportait *pro die* 10 gouttes d'une solution huileuse titrée à 1/2 mg. par centimètre cube (25 gouttes). Le petit malade recevait donc en trois semaines moins de 200.000 U. I. de vitamine D. Actuellement, l'organisme absorbe, d'un seul coup, 600.000 U. I.

Mais les travaux menés à bien, soit par des cliniciens, soit au laboratoire, prouvent que la dose de 15 mg. peut être sans risques largement dépassée.

WYATT, HICHS et THOMPSON, FARLEY, LIVINGSTON rapportèrent qu'ils ont donné 300.000 à 1.000.000 de U. I. par jour, pendant plusieurs semaines, à des malades atteints d'arthrite chronique.

CEDER et ZON traitèrent le psoriasis à la dose journalière de 300.000 à 400.000 U. I. en prolongeant la cure pendant 6 à 12 semaines.

Ils admirent, à la suite de cette expérience, que l'organisme peut supporter sans signe d'intolérance, pendant une période indéfinie, l'administration d'une dose journalière de 20.000 U. I. par kg.

Chez l'animal, il faut atteindre des doses colossales, pour noter de l'hyper-calcémie et un abondant dépôt de cholestérol dans les tuniques des vaisseaux.

C. LEVADITI et LI-YUAN-PO ont ainsi tracé les limites toxiques des doses de calciférol :

— Chez la souris, per os, la dose maxima tolérée est de 0,5 à 1 mg. *pro die*, soit de 33 à 83 mg. par kg de poids;

— Chez le lapin, la dose maxima tolérée est de 3 à 4 mg. par kg et par jour;

— Chez le singe, à la dose quotidienne de 10 mg. (soit 400.000 U. I.), avec une dose totale de 747 mg., l'animal ne présente aucune lésion organique. Il a seulement maigri de 200 gr.

— Chez un autre singe, à la dose de 20 mg. par kg de poids, avec une dose totale de 676 mg., il n'y a pas

d'amaigrissement, mais seulement une « très légère calcification du rein ».

Ces diverses constatations faisaient prévoir que les rachitiques traités avec les doses adoptées par nous demeureraient constamment à l'abri d'accidents.

Il est utile de préciser aussi ce qu'on doit entendre par dose « unique ».

Les auteurs, voulant insister sur la nécessité de renoncer aux prises renouvelées chaque jour, ont précisé que la dose thérapeutique devait être absorbée en une fois, de telle sorte que l'organisme emmagasinerait une réserve de vitamine D, qu'il utilisera à son gré et suivant ses besoins. Doit-on en conclure que jamais la dose ne doit être renouvelée?

Interpréter ainsi les dires des protagonistes de la méthode serait trahir leur pensée. Si, comme cela doit se produire, dans la très grande majorité des cas, la dose donnée en une fois fait céder le syndrome rachitique, si l'enfant présentant tous les signes de la guérison demeure à l'abri de nouveaux accidents, il est évidemment inutile de renouveler la médication. Pour juger les résultats donnés par elle, un mois à six semaines sont nécessaires, et c'est pour ce motif qu'on conseille d'attendre ce délai, avant d'envisager s'il est opportun de soumettre l'enfant à une seconde imprégnation par le calciférol.

Concluons, en nous basant sur notre expérience clinique, que l'obligation de se livrer à cette pratique est fort rare; en l'adoptant par nécessité, on ne fera courir au petit malade aucun risque.

La vitamine D agit en ingestion; elle est vraisemblablement absorbée grâce à la bile par le tube digestif,

comme tous les corps liposolubles; elle peut aussi être administrée par voie sous-cutanée ou mieux intra-musculaire, car on la dissout habituellement dans l'huile. Fait intéressant, elle passe dans le lait de la mère, lorsque celle-ci en reçoit une quantité importante.

Sa présence a pu être décelée dans le sang, et elle est éliminée par les selles. Mais les recherches sur l'élimination de la vitamine D, par la voie intestinale, obligent à admettre que celle-ci est faible et s'étale sur un temps prolongé, ce qui entraîne obligatoirement l'hypothèse d'une mise en réserve en un ou plusieurs tissus électifs.

OPRIZ estime que la vitamine D<sup>2</sup>, après administration, en une fois, d'une dose forte, se dépose sans doute dans différents organes splanchniques, de même que dans la peau, le muscle et le tissu graisseux.

WINDORFER a surveillé l'élimination de la vitamine D<sup>2</sup> chez six enfants, en examinant systématiquement leurs selles. Il conclut que la vitamine doit constituer un dépôt de réserve qui alimente ensuite l'organisme du malade. Ses recherches furent, en effet, positives en ce qui concerne le rein et le cerveau (il retrouva 5,3 % des quantités ingérées dans le rein, et 4 % dans le cerveau); elles furent négatives à l'égard du thymus, de la vessie, des gonades et même du foie.

WOLHEMER, au contraire, avait abouti, en 1928, à une conclusion opposée, en ce qui concerne le milieu hépatique.

Nous restons donc dans l'imprécision sur ce que sont les localisations exactes des dépôts de vitamine D, tout en considérant comme logique la participation du foie

à la mise en réserve dans l'organisme. En tout cas, nous admettons le principe du stockage qui, seul, peut expliquer la continuité de l'effet thérapeutique.

Comme conclusion aux diverses considérations dont nous nous sommes fait l'interprète, nous évoquons les dernières publications de HARNAPP (*Wiener Klinische Wochenschrift*, T. 53, N° 35, 30 août 1940).

Il confirme que l'inocuité de la dose forte et unique semble totale; il a contrôlé des centaines d'enfants et n'a constaté aucune anomalie radiologique, humorale ou électro-cardiographique.

Nous avons dit que la vitamine D est donnée en ingestion. C'est uniquement ainsi que nous l'avons employée.

Mais il faut savoir que cette vitamine, comme les autres vitamines liposolubles, ne sera absorbée qu'en cas d'intégrité de la fonction biliaire.

Par contre, si on l'injecte, une déficience biliaire ne gênera pas son action.

Cependant, nous rappelons que le rôle du foie ne consiste pas seulement à sécréter la bile qui permet l'absorption des lipides, dans lesquels la vitamine est dissoute. Il favorise son utilisation; en effet, HEYMANN a montré que l'on doit donner des doses très élevées de vitamine D à des animaux intoxiqués par le tétrachlorure de carbone, même si la voie d'introduction est parentérale, ce qui permet d'éliminer l'influence de la digestibilité.

Il a été signalé que des enfants atteints de cirrhose du foie n'ont pu être guéris de leur rachitisme par la vitaminothérapie.

Pour notre part, nous croyons que seul un dysfonctionnement hépatique important peut empêcher l'utilisation de la vitamine D. Une prise de bile peut d'ailleurs être recommandée dans certains cas, pour favoriser l'absorption.

On pourrait faire à la méthode de la dose forte une objection théorique, mais sérieuse : la ration en vitamines doit être, comme tout régime, équilibrée; du moment que l'on donne beaucoup de D, il faut en même temps fournir de l'A et du B, vitamines antagonistes.

A notre avis, l'objection ne tient pas, et cela pour une raison très simple : la vitaminothérapie, en pathologie, n'a rien de commun avec la vitaminothérapie en physiologie. Donne-t-on du glucose dans une crise d'hypoglycémie post-insulinique, comme à un homme normal? Craint-on alors de déséquilibrer le régime de ce malade? Faut-il joindre une ration de protides et de lipides à ce supplément de glucides? Sûrement pas.

De même, le rachitique, nous l'avons dit, est dépourvu de vitamine D, et il en a un besoin particulièrement important, pour protéger ses zones d'ossification. Redouter une fuite de la vitamine A devant cet apport de D est une vue de l'esprit.

D'ailleurs, l'expérience a montré l'absence de tout inconvénient de ce côté.

Au point de vue *orthopédique*, nous dirons que le traitement vitaminique n'agit pas sur les déformations. Celles-ci, quand elles sont légères, ont tendance au redressement spontané au cours de la croissance. Les déformations plus importantes doivent en premier lieu bénéficier de l'appareil de prothèse avant toute médication par la vitamine D. En effet, l'action de la dose

massive est tellement rapide qu'une fixation des attitudes vicieuses serait à redouter, si on introduisait celle-ci avant l'intervention orthopédique. C'est donc une erreur que de formuler ce traitement vitaminique avant tout redressement, car ce serait, en reprenant l'expression de notre Maître, « mettre la charrue avant les bœufs » (1).

---

(1) Redressement progressif des déformations du genou chez l'enfant (*Société de Pédiatrie de Paris*, séance du 16 avril 1929). Par le Docteur R. DUCROQUET, Masson et Cie, éditeurs.

## OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1. — M... René, 2 ans.

Consulte le 12 mai 1939.

Nous trouvons des signes nets de rachitisme floride. L'enfant est gros, joufflu.

A la palpation, nous constatons le chapelet costal classique, avec dépression sous-mammaire, rebord costal relevé; le ventre est gros, la ligne blanche y fait une saillie anormale. Les poignets, les malléoles présentent les nouures caractéristiques.

Mis debout, l'enfant marche mal, se dandine.

Nous constatons un genu varum bilatéral, avec coxa-vara.

Une ampoule contenant 15 mg. de vitamine D<sup>2</sup>, en solution dans 3 cc. d'huile, est ingérée le 13-5-39. Le même jour, une radiographie est faite; elle intéresse les poignets, le bassin et les genoux.

L'enfant revient le 19-5-39.

Nous notons une amélioration sensible de l'état général. Il semble plus vivant, marche mieux. Une radiographie prise ce jour-là montre déjà des modifications sensibles du tissu osseux; celui-ci est plus dense, l'extrémité diaphysaire gagne sur le disque conjugal.

Une troisième radiographie est faite le 1<sup>er</sup>-6-39.

En comparant la première épreuve, le 13-5 (genou), à celle obtenue le 1<sup>er</sup>-6, on observe que :

Avant le traitement par la vitamine D<sup>2</sup>, il existe un large espace conjugal sur lequel la diaphyse émet des franges. Celle-ci est en palette, en cupule, avec bec d'aigle vers les bords. On a diagnostiqué une décalcification diaphyso-épiphysaire. Cette radiographie est la signature du rachitisme,



FIGURE 1

M... René. Première radiographie du genou droit (13-5-39).

Les premiers résultats observés lors de la seconde prise de clichés se sont confirmés. On note, en effet, sur le cliché pris en dernier lieu, que l'ossification a progressé de 6 à 7 millimètres du côté fémoral et de 4 à 5 millimètres du côté tibial : le noyau épiphysaire est devenu, du fait de la calcification, plus opaque, plus dense.



FIGURE 2

M... René. Deuxième radiographie du genou droit (1<sup>er</sup>-6-39).

OBSERVATION N° 2. — M... Athanasio, 2 ans.

Vu pour la première fois le 20-9-40. Dernier-né de 3 enfants; les aînés, ainsi que les parents, sont bien portants. La mère n'a jamais fait de fausses couches.

Bien que l'allaitement mixte ait été poursuivi jusqu'à l'âge



FIGURE 3

M... Athanasio. Première radiographie du genou droit (25-9-40).

de 5 mois, l'enfant a commencé à recevoir des bouillies dès l'âge de 2 mois. Première dent à 5 mois.

Le petit malade ne s'est mis debout qu'à 15 mois. A l'âge de 2 ans, au moment où nous le voyons pour la première fois, il ne marche pas.

Déformations multiples qui signent le rachitisme :



FIGURE 4

M... Athanasio. Deuxième radiographie du genou droit  
(30-10-40).

Les tibias sont infléchis avec un varus important aux extré-  
mités inférieures;

Les fémurs sont courbés;

Chapelet costal;

Quelques ganglions cervicaux.

Pas de troubles digestifs,

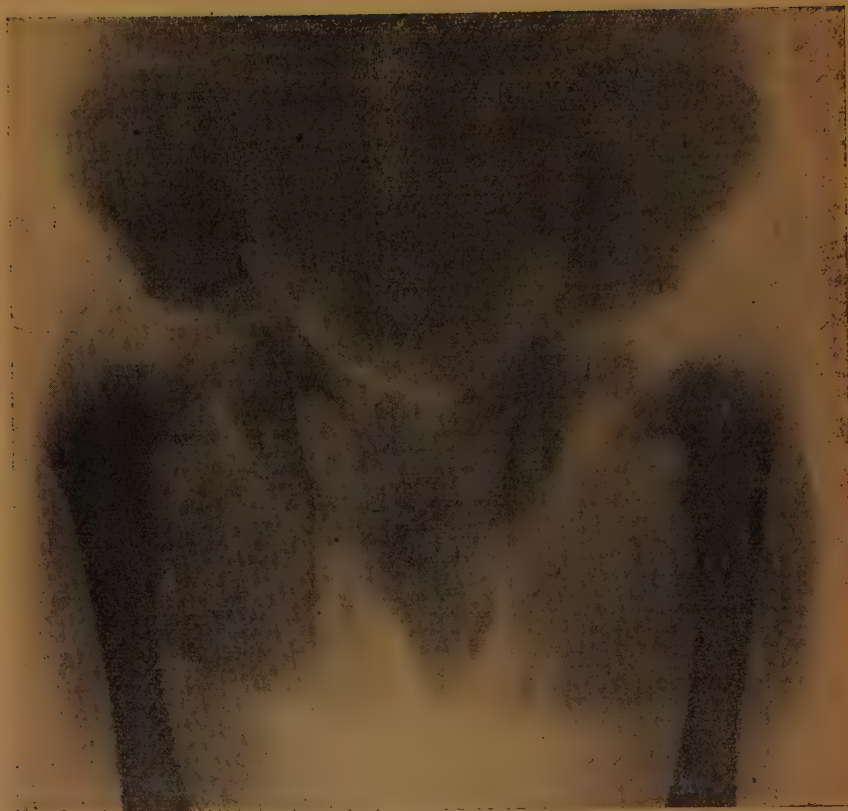


FIGURE 5

M., Athanasio. Première radiographie du bassin (25-9-40).

Une radiographie est faite le 25-9-40. Elle confirme le diagnostic avec un flou de décalcification au niveau des différentes articulations, surtout au niveau du bassin, des genoux et du cou-de-pied.

On fait ingérer 15 mg. de vitamine D<sup>2</sup>.

Le 30-10-40, l'enfant nous revient; il a très bonne mine, commence à marcher seul, quoique avec difficulté.

Nous faisons un contrôle radiographique à cette date. L'amélioration est très marquée. Aux genoux, on constate des progrès



FIGURE 6

M... Athanasio. Deuxième radiographie du bassin (4-12-40).

déjà appréciables. Les os se dessinent nettement. La calcification a gagné sur le disque conjugal, qui tend à atteindre son épaisseur normale.

Au bassin, la différence est encore plus significative. Le noyau de la tête fémorale, qui était flou, mal limité, se dessine avec une grande netteté, en même temps qu'apparaissent les travées aginales invisibles sur la radiographie faite avant le traitement.

Cet enfant a été revu le 4-12-40, c'est-à-dire 2 mois et demi plus tard. L'amélioration de son état s'est beaucoup accusée; il ne présente plus aucun trouble de la marche. Des radiographies montrent que les résultats acquis se sont non seulement bien maintenus, mais se sont affirmés.

OBSERVATION N° 3. — Jean-Claude ..., 2 ans.

Nous est amené le 23-2-41 pour des troubles de la marche.



FIGURE 7

Jean-Claude ... Première radiographie du genou gauche (25-2-41).



FIGURE 8

Jean-Claude ... Deuxième radiographie du genou gauche  
(26-3-41).

Nous n'obtenons aucun renseignement sur ses antécédents.  
Il semble qu'il soit né à terme.

Elevé au biberon, il reçut sa première bouillie à 6 mois et  
ne fit son premier pas qu'à l'âge de 12 mois.

Chapelet costal.

Gros ventre, avec une couche épaisse de panicule adipeux  
abdominal, laxité ligamenteuse, gonflement des épiphyses aux

poignets, genoux et malléoles. Fémurs incurvés. Marche en basculant les épaules.

Le diagnostic de rachitisme floride s'impose, et nous faisons ingérer sur-le-champ 15 mg. de vitamine D<sup>2</sup> en solution huileuse.

Les radiographies faites le 25-2-41, intéressant poignets, genoux et bassin, montrent un flou général du squelette. Aspect en cupule des extrémités diaphysaires, qui sont étalées en palette; l'os est « peigné ».

L'enfant est revu le 26-3-41; il semble transformé : il est gai et alerte, alors qu'auparavant il était triste. Les radiographies faites à cette date révèlent qu'un premier résultat est déjà acquis; il est caractérisé par une calcification nette de toutes les extrémités diaphysaires. Le tissu spongoïde, au-dessus du cartilage conjugal, invisible à la radiographie de début, s'imprègne de calcaire et devient du tissu osseux normal. Les cupules, au niveau des poignets, se remplissent alors que les noyaux osseux du carpe se dessinent avec beaucoup plus de netteté, et ont beaucoup augmenté.



FIGURE 9

P... Christiane. Première radiographie du poignet gauche (28-2-41).

OBSERVATION N° 4. — P... Christiane, 2 ans 1/2.

Parents, trois frères et une sœur bien portants.

Née à terme. La mère n'a jamais fait de fausses couches.

L'enfant a été élevée au sein jusqu'à 8 mois 1/2, mais a eu la première bouillie vers 6 mois.

A commencé de se tenir debout vers 14 mois seulement. Elle habite avec ses parents à Paris, dans une maison sans jardin et très peu ensoleillée.

La mère nous l'amène parce qu'elle marche très mal.

A l'examen, nous trouvons une grosse tête avec augmentation des bosses frontales, un ventre gros avec une musculature très peu développée et très faible.

A la palpation: chapelot costal manifeste avec dépression sous-mammaire et bord costal relevé.

Les épiphyses au niveau des poignets, des genoux et des malléoles sont gonflées, noueuses. Hypotonie ligamento-musculaire générale.

La radiographie faite le 28-2-41 confirme le diagnostic de rachitisme.



FIGURE 10

P... Christiane. Deuxième radiographie du poignet gauche (14-3-41).



FIGURE 11

P... Christiane. Troisième radiographie du poignet gauche  
(28-3-41).

Au poignet, aspect typique avec flou général de décalcification, et aspect des extrémités en cupule avec des franges;

Au genou, même flou. Transparence au-dessus du cartilage conjugal, avec quelques fines trayées marquant l'ossification incomplète de la zone spongioïde.

15 mg. de vitamine D<sup>2</sup> sont administrés.

L'enfant revient le 14-3-41, soit deux semaines après la première visite. La mère dit qu'elle va beaucoup mieux, semble plus gaie, et marche avec plus d'assurance.

On fait de nouvelles radiographies, et on note déjà un résultat saisissant.

L'enfant est renvoyée sans traitement.

Le 28-3-41, elle nous revient, car un mois s'est écoulé. Les radiographies faites à cette époque montrent que l'ossification

s'est bien poursuivie; l'os a l'aspect normal, tant aux poignets qu'aux genoux et au niveau du bassin.

7



FIGURE 12

P... Christiane. Première radiographie du genou gauche  
(28-2-41).



FIGURE 13.

P... Christiane, Deuxième radiographie du genou gauche  
(14-3-41)



FIGURE 14

P... Christiane. Troisième radiographie du genou gauche  
(28-3-41).

OBSERVATION N° 5. — L... François, 3 ans 1/2.

A six frères et sœurs, tous bien portants. La mère a eu une fausse couche à la suite d'une chute.

Il est né à terme. Elevé au sein, sevré à 15 mois. Est sujet à la diarrhée. Première dent à 1 an. A commencé à se tenir debout à 16 mois, mais ne marche pas encore,



FIGURE 15

L... François. Première radiographie du genou gauche (14-3-41).

A l'examen, nous trouvons un enfant à tête relativement grosse avec deux bosses pariétales, légèrement accusées.

Les dents sont en très mauvais état, mal implantées; beaucoup sont cariées.

Chapelet costal caractéristique. Gros ventre sillonné par des veines bleuâtres, sonore, ballonné.

Aux genoux, aux malléoles, grosses nouures. Déformation des



FIGURE 16

L... François. Deuxième radiographie du genou gauche (26-4-41).

membres inférieurs avec genu varum à gauche et valgum à droite.

Les radiographies faites le jour même (14-3-41) montrent un rachitisme évident avec raréfaction osseuse diaphyso-épiphysaire, flou et transparence, correspondant à la zone spongioïde.

Le traitement orthopédique recommandé par Monsieur le Docteur DUCROQUET est dès ce jour institué. Tous les 5 à 6 jours, on



FIGURE 17

P... Roger. Première radiographie du genou droit (21-3-41).

veille comme de coutume à renforcer le coussin, et on obtient ainsi un redressement progressif des jambes, qui reviennent à une position normale qu'on maintient en gouttière plâtrée.

Lorsqu'on en est arrivé à cette phase du traitement, on administre 15 mg. de vitamine D<sup>2</sup>. La gouttière plâtrée est enlevée deux semaines après; l'enfant peut être considéré comme guéri, et son membre est fixé en bonnes positions. D'ailleurs, la radiographie pratiquée le 26-4-41 confirme l'état de guérison,



FIGURE 18

P... Roger. Deuxième radiographie du genou droit (9-5-41).

**OBSERVATION N° 6. — P... Roger, 3 ans.**

Parents bien portants, une sœur en bonne santé. Elevé au biberon, avec bouillie à partir du 4<sup>e</sup> mois, sevré vers 5 mois, il n'a commencé à se tenir debout qu'à 13 mois environ et n'a marché qu'à 2 ans.

A l'examen, nous trouvons, outre le gros ventre flasque, le

chapelet costal, le gonflement des épiphyses, une lordose accusée et des déformations importantes en genu varum.

La radiographie, faite le 21-3-41, montre en plus du genu varum un coxa-vara assez net; le rachitisme est en pleine évolution. Cependant, avant tout traitement vitaminique, on institue la cure des déformations en faisant un plâtre à chambre libre.

Le 21-4-41, la correction souhaitée étant obtenue, nous avons administré 15 mg. de vitamine D<sup>2</sup>.

Une nouvelle radiographie des membres et du bassin est faite le 9-5-41; elle traduit une amélioration manifeste de l'ossification.

OBSERVATION N° 7. — L... Maurice, 2 ans 1/2.

Amené par ses parents parce que la marche est défectueuse. Né à terme, pesait 4 kg. 130. Dernier-né de 4 garçons, dont les 3 aînés sont bien portants. Le père, bien que sourd, est également bien portant. La mère n'a pas eu de fausses couches.



FIGURE 19

L... Maurice, Première radiographie du poignet droit (4-4-41), °

Élevé au biberon, sevré à 18 mois. Première bouillie à 6 mois. A percé sa première dent à 5 mois environ. N'a commencé à marcher que vers l'âge de 2 ans.

Nous notons que l'enfant aurait été soigné à l'Hôpital Bretonneau, en 1940, pour des crises de vomissements acétonémiques. Il dort la bouche ouverte, ronflant bruyamment, et a souvent des crises d'étouffement d'allure asthmatiforme.



FIGURE 20

L... Maurice. Deuxième radiographie du poignet droit (23-4-41).

A l'examen, nous trouvons un enfant trop gros pour son âge, avec une grosse tête et des bosses frontales saillantes.

Chapelet costal avec dépression sous-mammaire et rebord costal relevé, un ventre gros, ballonné, avec ligne blanche élargie et saillante.

Nouures à toutes les épiphyses. Laxité musculo-tendineuse,

Genu valgum bilatéral,



FIGURE 21

L... Maurice. Première radiographie du genou gauche (4-4-41).

Le 3-3-41, après radiographie, un plâtre à chambre libre est fait.

Cette radiographie montre nettement des lésions rachitiques en évolution : ossification épiphyso-diaphysaire déficiente, clarté anormale du cartilage de conjugaison, s'étendant large-



FIGURE 22

L... Maurice. Deuxième radiographie du genou gauche (23-4-41).

ment vers la diaphyse (couche spongioïde) et parsemée de quelques travées d'ossification.

Le traitement vitaminique (15 mg. en une dose) est pratiqué après correction satisfaisante, le 4-4-41.

Le 23-4-41, la radiographie démontre le succès indiscutable de la dose unique : calcification, régularisation des épiphyses. Netteté et opacité plus grandes des noyaux d'ossification.

OBSERVATION N° 8. *malade* R... Jean, 21 mois.

Deux frères aînés bien portants. Elevé au sein. Vers l'âge de 16 mois, a été atteint de grippe suivie de bronchite s'accompagnant d'adénoïdite.

Dès cette époque, on constate que la dentition est en retard et que l'enfant présente quelques signes de rachitisme : mollesse extrême des muscles, laxité ligamenteuse accusée, ventre gros, avec saillie de la ligne blanche. La station debout est impossible. La vitamine D<sup>2</sup> a été alors prescrite, mais suivant la posologie couramment admise, soit 10 gouttes par jour d'une solution titrant 1/2 mg. par centicube.

L'enfant est revu en avril 1941. Il ne marche pas encore, se tient à peine debout; il est pâle, sans appétit, et sa tristesse est frappante.

Les membres sont ballants, mous, et le développement musculaire est peu marqué.

La paroi abdominale est mince, soulevée par des intestins dilatés, sillonné de veines bleuâtres. La rate est perceptible. Adénopathie cervicale discrète.

Les épiphyses sont gonflées, noueuses.

Chapelet costal.

Langue légèrement chargée. Grosses amygdales.

On diagnostique un rachitisme en pleine évolution. Après avoir pratiqué une légère désinfection intestinale, on administre 15 mg. de vitamine D<sup>2</sup>.

L'enfant manifeste le soir même un peu d'agitation, mais dès le lendemain, disent les parents, il s'est essayé à marcher seul, comme s'il se sentait lui-même plus vigoureux. Vu huit jours après l'administration du calciférol, il fait quelques pas sans soutien.

Les parents avouent que la cure par les doses journalières de vitamine D<sup>2</sup> avait été mal suivie. En lui substituant la dose unique, nous avons pratiqué une thérapeutique qui s'est indiscutablement montrée agissante, puisque, en une semaine, la marche était devenue possible.

Ces faits sont trop récents pour que d'autres conclusions puissent être tirées de cette observation : l'enfant séjournant à la campagne, la radiographie n'a pas été faite.

## COMMENTAIRES

Sur les huit enfants dont nous venons d'exposer l'histoire, un seul, le premier, a été traité avant l'exode de juin 1940 et n'a pu être retrouvé. Par contre, les sept autres viennent d'être revus. Leur examen a confirmé la guérison des lésions squelettiques et aussi l'amélioration du comportement général.

Certains appartenaient au type floride, eutrophique, selon l'expression du Professeur MOURIQUAND, tandis que d'autres avaient un état général plus ou moins déficient.

Le sujet de l'observation N° 8, suivi par nous depuis sa naissance, avait présenté des poussées d'adénoïdite, une bronchite et des troubles digestifs.

Celui de l'observation N° 7 avait des troubles digestifs sous forme de vomissements et des troubles respiratoires (dyspnée asthmatiforme), avec des symptômes de végétations adénoïdiennes.

Chez les autres, observations N°s 2, 3, 4, 5 et 6, nous avons relevé, soit des fautes de régime, comme sevrage trop tôt, bouillie à l'âge de 2 mois, soit du manque d'hy-

giène : maison peu éclairée, peu ensoleillée, manque de soins (famille nombreuse), etc.

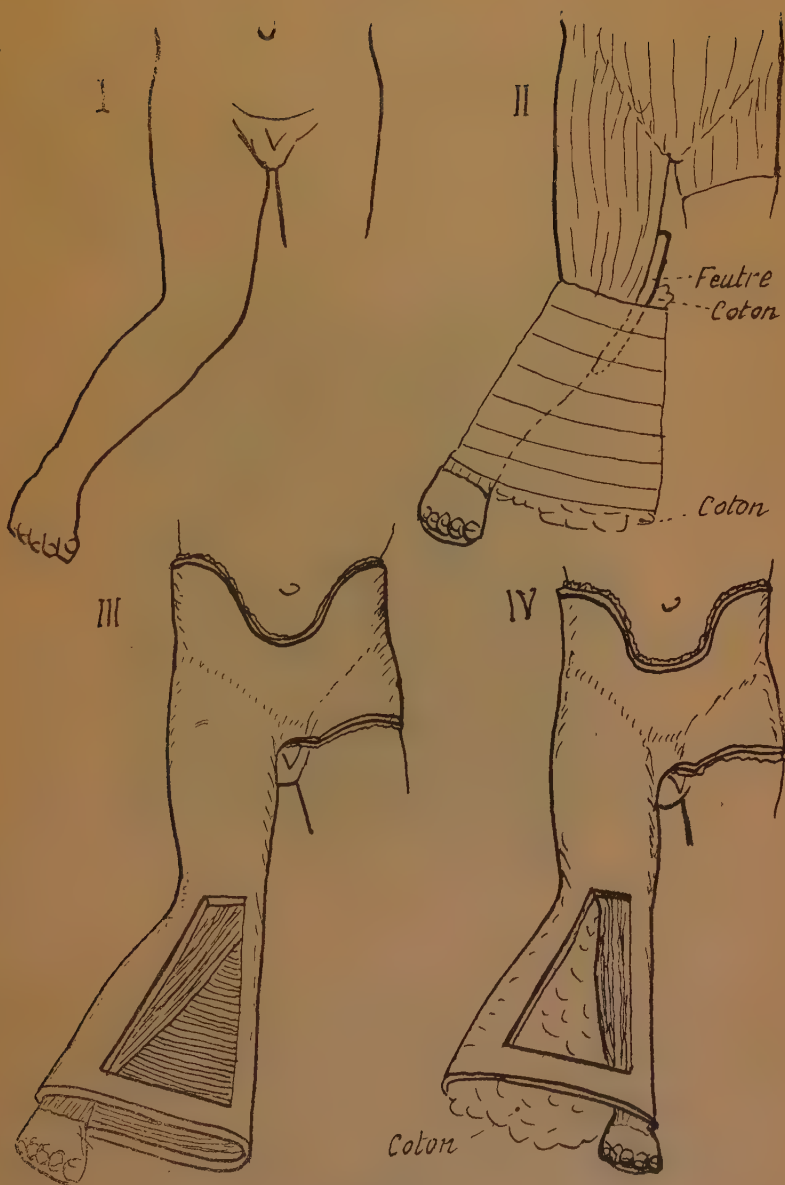
Signalons que trois malades avaient bénéficié de l'allaitement maternel, et un de l'allaitement mixte.

Leur âge oscille autour de 2 ans, ce qui est classique, et tous ont été amenés en raison de troubles de la marche; le fait mérite d'être noté, car c'est le symptôme qui frappe habituellement le plus la famille.

On est saisi à la lecture de ces observations par la rapidité avec laquelle les troubles de l'ossification s'améliorent. Les radiographies que nous reproduisons objectivent la métamorphose obtenue sous la seule influence d'une dose de vitamine D<sup>3</sup> (15 mg.). Nous tenons à insister sur l'unicité de cette thérapeutique. L'enfant, après avoir pris son médicament, a été ramené chez lui. Rien n'a été changé à sa vie, et cependant, après des délais toujours inférieurs à un mois, nous avons assisté à la disparition des troubles de la locomotion. Comme le montre la radiographie, la guérison se traduit par la reprise d'une ossification normale et bien ordonnée. L'action sur l'hypotonie musculaire est manifeste dans l'observation N° 8.

Nous avons toujours aussi noté une amélioration de l'état général, avec perte de l'aspect vieillot et triste chez les sujets les plus touchés.

Chez les enfants pour lesquels nous avons estimé qu'un traitement orthopédique s'imposait, nous l'avons toujours fait avant d'instituer la vitaminothérapie. La reprise de l'ossification est trop vite obtenue après la dose unique pour ne pas redouter, si cette précaution est omise, une consolidation en mauvaise position.



**FIGURE 23**  
Schéma montrant le redressement progressif  
d'un genu valgum par la méthode du plâtre à chambre libre  
imaginée par le Docteur R. DUCROQUET.

La méthode de redressement de M. DUCROQUET, que nous avons utilisée, a été exposée par lui en 1923, et, depuis, notre Maître lui est resté fidèle. C'est le « plâtre à chambre libre », qui permet d'une façon très pratique et très facile de redresser les déformations du genou en profitant de la grande malléabilité de l'os rachitique :

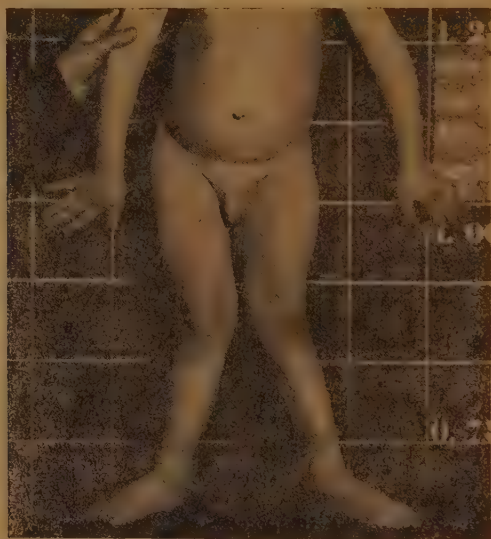


FIGURE 24

Enfant avant le redressement.

« On prévoit, au moment de confectionner le plâtre, un espace libre du côté vers lequel le membre déformé doit être redressé (voir schémas). Tous les 6 à 8 jours, en insinuant un tampon de coton de plus en plus épais, nous refoulons progressivement et redressons de même... Après ce traitement, nous maintenons

« le membre ainsi redressé à l'aide d'une gouttière plâ-  
« trée ou en celluloïd, pendant 6 semaines après avoir  
« atteint la rectitude (1). »

Au moment où nous mettons le membre redressé dans  
la gouttière de maintien, nous administrons la dose pré-



FIGURE 25

Même enfant après le redressement  
par la méthode du plâtre à chambre libre.

vue de vitamine D<sup>2</sup> (15 mg.). Les sujets des observations  
N<sup>os</sup> 5, 6 et 7 ont été traités de cette façon.

La rapidité de la réparation facilite la tâche de l'or-  
thopédiste dans de grandes proportions. La multiplicité

---

(1) « Déformations rachitiques chez l'enfant; leurs corrections »,  
par le Docteur R. DUCHOQUET, *Gazette Médicale de France*, tome 45,  
n<sup>o</sup> 11, 1938,

des appareils, la surveillance longue et continue sont maintenant des choses du passé.

L'observation 8 illustre les inconvénients de la prise quotidienne d'un médicament qui exige une régularité de soins malheureusement peu commune.

Nous ne saurions trop insister sur l'absence absolue et d'échecs et d'accidents. Nous avons exposé 8 cas typiques pris dans un grand nombre d'observations. Si nous n'avions pas craint d'alourdir notre exposé, nous aurions pu multiplier les exemples sans avoir rien à changer à nos conclusions.

Comme corollaire à notre étude, nous croyons pouvoir mentionner une remarque touchant l'époque actuelle : les enfants, malgré tous les soins des pouvoirs publics, ne sont pas dans d'aussi bonnes conditions que normalement; les matières grasses sont très rares, leur origine marine est presque tarie. Heureusement, la chimie est venue à notre secours, mettant à notre disposition un produit de remplacement qui supplée au maximum à la privation accidentelle des moyens naturels.

Nous faisons, en terminant, une remarque d'ordre radiographique. La plupart des auteurs ont choisi le poignet pour déceler les changements opérés sur l'os par la vitaminothérapie. Or, nous avons remarqué que, de tout le squelette, c'est la région du genou qui réagit le plus tôt et le plus intensivement à cette thérapeutique. Au niveau de cette articulation, la surface plus grande occupée par les têtes diaphysaires et les cartilages de conjugaison hypertrophiés et mal calcifiés commence très promptement à s'ossifier.

Dans tous les cas, nous avons comparé les progrès chez le même enfant aux poignets, à la hanche, aux genoux, aux mêmes dates et, infailliblement, dans chaque cas, nous avons observé que c'est aux genoux que l'amélioration se marque d'abord avec le plus de netteté.



## CONCLUSIONS

La vitaminothérapie par la méthode de la dose forte et unique de vitamine D<sup>2</sup> constitue un très sérieux progrès dans le traitement du rachitisme en général.

Son effet est puissant, rapide et certain. Elle trouve une indication formelle dans les formes sévères et facilite le traitement des formes moyennes.

Elle est d'une inocuité absolue si on s'en tient à la posologie actuellement admise, soit 15 mg. en une fois et per os (600.000 Unités Internationales). Cette dose est très inférieure à celle qui est susceptible de provoquer des accidents; la crainte de l'hypervitaminose ne peut pas entrer, dans ces conditions, en ligne de compte.

Au point de vue social, la méthode est peu coûteuse et peut être appliquée facilement dans tous les milieux sous une surveillance médicale directe. Elle est d'actualité, car elle remédie aux difficultés de l'heure présente (pénurie d'huile).

Au point de vue orthopédique, elle simplifie le traitement des déformations accusées en rendant beaucoup plus rapide et plus efficace la fixation des membres re-

dressés. À cause même de sa puissance, elle ne doit être employée qu'après l'obtention de la correction des grandes déviations.

Sous cette dernière réserve, elle n'a pas de contre-indication.

Vu :  
*Le Président,*  
M. MATHIEU.

Vu :  
*Le Doyen,*  
M. A. BAUDOIN.

Vu et permis d'imprimer :  
*Le Doyen de la Faculté des Sciences*  
*chargé des fonctions*  
*de Recteur de l'Académie de Paris,*  
MAURAIN.

## BIBLIOGRAPHIE

- MARFAN (A.-B.). — Nouvelles études sur le rachitisme. (*Le Nourrisson*, revue, janvier, février, mars, avril, mai 1941.)
- MARFAN (A.-B.). — Le rachitisme. (Paris, Doin, 1930, in-8°. *La Pratique Médicale Illustrée*.)
- MARFAN (A.-B.). — Le rachitisme. Etiologie, pathogénie, thérapeutique et prophylaxie. (*Revue Française de Puériculture*, t. II, 4 et 5, 1934; t. III, I, 1935.)
- CATHALA. — Encyclopédie médico-chirurgicale : tome *Pédiatrie*.
- FORGUE (E.). — Précis de pathologie externe.
- DUCKROQUET (R.). — Société de Pédiatrie, 15 juin 1926, 16 avril 1929.
- RÖDERER. — Société de Pédiatrie, 15 juin 1926, 16 avril 1929.
- DEVRAIGNE (L.), SAUPHAR (G.). — La vitamine D à dose unique et massive en thérapeutique infantile. (*Annales médico-chirurgicales*, t. IV, n° 2, février 1939.)
- RIBADEAU-DUMAS, BOURDON, M<sup>lles</sup> MIGNON et MASSON. — Ostéopathie complexe guérie par des doses massives de vitamine D. (*Pres. Méd.*, nos 97-98, 11-14 déc. 1940, p. 1004. Académie de Médecine, séance du 3 déc. 1940.)
- LEREBoullet (P.), SAINT-GIRONS (F.). — Les maladies des enfants en 1940. (*Paris Médical*, nos 49-50, 7-14 déc. 1940, p. 549.)
- GAROT (L.). — La cure d'assaut du rachitisme par une dose élevée et unique de vitamine D<sup>2</sup>. (*Bull. Soc. Belge de Pédiatrie*, n° 1, mars 1940, p. 13.)
- PÉRIER (J.), RODESCH (R.). — Essai de traitement du rachitisme évolutif par une dose unique et massive de vitamine D<sup>2</sup>

- per os. (*Bull. et C. R. de la Soc. Clinique des Hôp. de Bruxelles*, n° 1, janv. 1940, p. 17.)
- VOLLMER (H.). — Treatment of rickets and tetany with single massive dose of vitamin D. Vitamin D. shock therapy. (*J. of Pediatrics St-Louis*, 14 avril 1939.)
- RAPPAPORT (B.-Z.) et AEED (C.-I.). — Viosterol of high potency in seasonal hay fever and related conditions. (*J. A. M. A.*, 101-105, July 8, 1933.)
- DREYER, IRVING et REED (C.-I.). — The treatment of arthritis with massive doses of vitamine D. (*Arch. Phys. Therapy*, 16, 537, sept. 1935.)
- WYATT (B.-L.), HICKS (R.-A.) et THOMPSON (H.-E.). — Massive doses of vitamine D in the treatment of proliferative arthritis. (*Ann. Int. Med.*, 10, 534, oct. 1936.)
- LIVINGSTON (S.-K.). — Vitamine D and fever therapy in chronic arthritis. (*Arch. Phys. Therap.*, 17, 704, nov. 1936.)
- VRTIAK (E.-F.) et LANG (R.-S.). — Observations in the treatment of chronic arthritis with vitamine D. (*J. A. M. A.*, 106, 1162, 4 avril 1936)
- FARLEY (R.-T.). — Management of arthritis. (*Illinois M. J.*, 71, 74, janvier 1937.)
- KRAFKA (J. Jr.). — Simple treatment for psoriasis. (*J. Lab. and Clin. Med.*, 21, 1147, Aug. 1936.)
- CEDER (E.-T.) et ZON (Leo). — Treatment of psoriasis with massive doses of cristalline vitamine D and irradiated ergosterol. A preliminary report. (*Pub. Health Rep.*, 52, 1580, 8 nov. 1937.)
- JOHNSTON (L.-B.). — Use of massive doses of viosterol to reduce bleeding time in obstructive jaundice. Report of three cases. (*J. Med.*, 18, 235, July 1937.)
- ABRAMS (N.-S.) et BAUER (W.). — The treatment of rheumatoid arthritis with large doses of vitamine D. A critical ovulation. (*J. A. M. A.*, Vol. III, N° 18, p. 1633, 29 oct. 1938.)
- VIETHEN. — Über die Behandlung der Rachitis mit hochkonzentriertem Vitamine D. (*Arch. Klindorhk*, t. 115, H. I.)
- HARNAPP (G. O.). — Die Stossprophylaxe der Rachitis. (*D. Med. Wschr.*, n° 51, 16 déc. 1938, p. 1835.)
- SCHELLING (D.-H.) et ASHER (Dorothy E.). — Calcium and phosphorus studies. I. V. The relation of calcium and phosphorus of the Diet to the toxicity of viosterol. (*Bul. Johns Hopkins Hopp.*, 46, 458, août 1933.)

- HARNAPP (G.-O.). — Die Vitamin D. — Stosstherapie der Rachitis (*Kl. Wschr.*, n° 11, 12 mars 1938, p. 391.)
- BRAULKE (H.). — Die Indikationen der Rachitisbehandlung mit eininaliger Dosis von vitamin D<sup>2</sup>. (*Z. Kinderheilh.*, 59, 18, 1937; *Kl. Wschr.*, n° 13, 26-3-39, p. 486.)
- HARNAPP (G.-O.). — Rachitisbehandlung durch einmalige Verabfolgung von Vitamin D<sup>2</sup>. (*Kl. Wschr.*, p. 1043, n° 29, 18 juillet 1936.)
- STECK (I.-E.), REED (C.-I.), et STRENK (C.). — Furthers studies in intoxication with vitamin D. (*Annals of Inter. Med. Lancaster*, janvier 1937.)
- BISCHOFF (H.). et BRIGER (H.). — Zur Frage der Wirkung von Vitamin D<sup>2</sup> und vitamin D<sup>3</sup> auf Rachitis und Spasmophilie. (*Kl. Woch.*, n° 51, 17 déc. 1938, p. 1795.)
- ROCHE (J.) et SIMONOT (M.T.). — Mémoires sur le mécanisme expérimental, activité phosphatasique et aptitude des os à fixer des sels au cours du rachitisme. (*Marseille Médical*, revue, n° 6, 15 avril 1941.)
- SANNIÉ (C.). — Les vitamines D. (Cours-conférences de la Maison de la Chimie. Centre de perfectionnement technique.)





